

Dissertação | Artigo De Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado Em **Medicina**

***Helicobacter Pylori* – a Fisiopatologia da Doença**

Maria João Baptista Fernandes

Orientador

Professor Doutor Fernando Manuel de Castro Poças

Co-Orientadora

Dr.^a Daniela Gonçalves Ferreira

Porto 2016

Helicobacter Pylori – A Fisiopatologia Da Doença

ESTUDANTE

Maria João Baptista Fernandes

6.º Ano Profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

N.º de aluno: 201004772

Correio Eletrónico: mariajoao.f@sapo.pt

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira, n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

ORIENTADOR

Fernando Manuel de Castro Poças

Grau académico: Professor Auxiliar Convidado com Agregação do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

Título profissional: Assistente Hospitalar Graduado de Gastreenterologia.

CO-ORIENTADORA

Daniela Gonçalves Ferreira

Grau académico: Mestrado em Medicina. Aluna de Doutoramento em Ciências Médicas.

Título profissional: Assistente Hospitalar Eventual de Gastreenterologia.

1. ÍNDICE

	Página
1. ÍNDICE	1
2. LISTA DE ABREVIATURAS	2
3. RESUMO	3
4. INTRODUÇÃO	5
5. MATERIAIS E MÉTODOS	5
6. FISIOPATOLOGIA	6
6.1. Gastrite	6
6.2. Doença ulcerosa péptica	7
6.3. Adenocarcinoma gástrico	9
6.4. Linfoma de MALT	14
6.5. Extragastrointestinal	17
6.5.1. Anemia ferropénica	18
6.5.2. Púrpura trombocitopénica imune	19
6.5.3. Doença cardíaca isquémica	20
7. CONCLUSÃO	22
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
9. AGRADECIMENTOS	33
10. ANEXOS	34

2. LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

BNP: Fator natriurético cerebral (*Brain Natriuretic Peptide*)

CagA: Citocina associada ao gene A

DCI: Doença cardíaca isquémica

DUP: Doença ulcerosa péptica

fur: gene regulador captador de ferro (*Ferric Uptake Regulator*)

HDL: Lipoproteína de alta densidade (*High Density Lipoprotein*)

HP: *Helicobacter Pylori*

HSP: Proteínas de choque térmico (*Heat Shock Proteins*)

IL: Interleucina

LDL: Lipoproteína de baixa densidade (*Low Density Lipoprotein*)

MALT: Tecido linfóide associado à mucosa (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*)

MHC: Complexo principal de histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex*)

NF-κB: Fator de transcrição nuclear κB

PCR: Proteína C reativa

PTI: Púrpura trombocitopénica imune

TGF: Fator de transformação do crescimento (*Transforming Growth Factor*)

TNF: Fator de necrose tumoral (*Tumor Necrosis Factor*)

UD: Úlcera duodenal

UG: Úlcera gástrica

VacA: Citocina vacuolizante

3. RESUMO

INTRODUÇÃO: A infecção pela *Helicobacter Pylori* tem um espectro clínico vasto. Tem sido reconhecida como um fator chave na patogénese de doenças gastroduodenais como gastrite, úlceras gástrica e duodenal, adenocarcinoma gástrico e linfoma de MALT. Além disso, parece estar envolvida em patologias de outros sistemas.

OBJETIVO: Elaborar uma revisão bibliográfica sobre a fisiopatologia da infecção pela *Helicobacter Pylori*, tanto no sistema gastrointestinal, como alguns dos seus efeitos noutros sistemas, na tentativa de reunir e organizar os dados mais importantes e diminuir o desconhecimento e a controvérsia à volta desta matéria.

METODOLOGIA: A pesquisa foi realizada no *Pubmed* - *Medline*. As palavras-chave utilizadas foram “*Helicobacter Pylori*”, “fisiopatologia”, “úlceras duodenal”, “úlceras gástrica”, “gastrite”, “câncer gástrico”, “linfoma de MALT”, “extra gástrica” (os termos foram pesquisados em inglês). Foi feita uma seleção dos artigos encontrados com base no título e nos conteúdos do resumo. Só foram selecionados artigos escritos em inglês, publicados entre 1984 e 2016. As referências citadas nos artigos selecionados foram também revistas para identificar fontes de pesquisa adicionais.

DESENVOLVIMENTO: A fisiopatologia inerente à bactéria e a sua expressão clínica resulta de uma complexa interação entre a mesma e o hospedeiro, influenciada por fatores ambientais e outros. A bactéria apresenta fatores como adesinas, oncoproteína CagA, exotoxina VacA, intervém na produção de ácido clorídrico, bicarbonato, fatores de crescimento, citocinas inflamatórias, espécies reativas de azoto e oxigénio, interfere em vias de apoptose, no metabolismo do ferro, tem ação pró-trombótica, entre outros. Estas e outras características permitem compreender melhor como se desenvolvem as patologias associadas à infecção por *Helicobacter Pylori*.

CONCLUSÃO: A fisiopatologia da inflamação induzida pela *Helicobacter Pylori* ainda não está bem estabelecida, apesar do avanço nos últimos anos. A sua exploração é essencial para o entendimento das doenças relacionadas com esta infecção, sendo, também, o ponto de partida para um tratamento e controlo mais adequados dos sintomas no futuro.

PALAVRAS-CHAVE: *Helicobacter Pylori*; fisiopatologia; gastrite; úlcera gástrica; úlcera duodenal; adenocarcinoma gástrico; linfoma de MALT.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The infection by *Helicobacter Pylori* has a wide clinical spectrum. It has been recognized as a key factor in the pathogenesis of gastroduodenal diseases such as gastritis, gastric and duodenal ulcers, gastric adenocarcinoma and MALT lymphoma. In addition, it is involved in pathologies of other systems.

OBJETIVE: Elaborate a bibliographic revision on the pathophysiology of the infection by *Helicobacter pylori*, both in the gastrointestinal system, as some of its effects on other systems, in an attempt to collect and organize the most important data and reduce the unfamiliarity and controversy over this matter.

METODOLOGY: The research was performed on *Pubmed - Medline*. The keywords were "Helicobacter Pylori", "pathophysiology", "duodenal ulcer", "gastric ulcer", "gastritis", "gastric cancer", "MALT lymphoma", "extra gastric". The articles were chosen based on their title and abstract. Only articles written in English were selected, published between 1984 and 2016. References cited in those articles were also reviewed to identify additional search sources.

DEVELOPMENT: The pathophysiology inherent to the bacteria and its clinical expression results from a complex interaction between it and the host, influenced by environmental factors and others. The bacteria presents factors as adhesins, oncoprotein CagA, exotoxin VacA, it is involved in the production of hydrochloric acid, bicarbonate, growth factors, cytokines, reactive nitrogen and oxygen species, interferes with apoptosis pathways and iron metabolism, has prothrombotic action, among others. These and other features allow to better understand how pathologies related to infection by *Helicobacter pylori* develop.

CONCLUSION: The pathophysiology of the inflammation induced by *Helicobacter pylori* is not well established yet, despite the progress in recent years. Its exploration is essential for understanding the diseases associated with this infection, and is also the starting point for a more adequate treatment and control of symptoms in the future.

KEY-WORDS: *Helicobacter Pylori*; pathophysiology; gastritis; duodenal ulcer; gastric ulcer; gastric adenocarcinoma; MALT lymphoma.

4. INTRODUÇÃO

A *Helicobacter Pylori* (HP), microrganismo Gram Negativo, espiralado e flagelado, pode ser bioquimicamente classificada como catalase, oxidase e urease positiva¹.

Mais de metade da população mundial está infetada² e Portugal tem das maiores taxas de prevalência de infeção por HP da Europa Ocidental³.

Identificada em 1982⁴, a HP é reconhecida como um fator chave na patogénese de gastrite, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico e linfoma de MALT. Além disso, parece estar envolvida noutras patologias extra gástricas².

Apesar de todos os indivíduos infetados desenvolverem um processo inflamatório, a maioria mantém-se assintomática⁵. A evolução para determinada doença resulta de uma complexa interação entre a bactéria e o hospedeiro, influenciada por vários fatores ambientais e outros⁶.

A adesão da HP ao epitélio gástrico humano, por exemplo, é importante para a colonização e nutrição da bactéria, assim como para a entrega dos seus fatores de virulência⁷. É mediada por adesinas como a BabA, que faz a ligação aos antígenos ABO e Lewis do grupo sanguíneo, e também às células epiteliais⁸. Os indivíduos com grupos sanguíneos A e B têm menos antígenos do tipo Lewis disponíveis, o que pode explicar o facto de os indivíduos do grupo O serem mais suscetíveis ao desenvolvimento de úlcera péptica do que os dos grupos sanguíneos A e B⁹.

Uma outra capacidade interessante da bactéria é a de induzir autofagia das células epiteliais e fagócitos. No entanto, com a exposição prolongada, há uma perturbação desta autofagia intracelular, com inibição da maturação dos autolisossomas, o que resulta na contínua sobrevivência da bactéria (ao ter acesso aos nutrientes das células) e na construção de um ambiente favorecedor da carcinogénese^{10,11}.

Além dos aqui referidos, a HP apresenta vários outros mecanismos especializados de adaptação e fatores de virulência que a permitem resistir à resposta imune do hospedeiro e colonizá-lo de forma persistente¹². Ao longo deste trabalho, em várias secções, conforme considerado mais conveniente, serão abordados esses mecanismos e de que forma atuam e contribuem para a infeção e doença.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada no *Pubmed* - *Medline*. As palavras-chave utilizadas foram “*Helicobacter Pylori*”, “fisiopatologia”, “úlcera duodenal”, “úlcera gástrica”, “gastrite”, “cancro gástrico”, “linfoma de MALT”, “extra gástrica” (os termos foram pesquisados em

inglês). Foi feita uma seleção dos artigos encontrados com base no título e nos conteúdos do resumo. Só foram selecionados artigos escritos em inglês, publicados entre 1984 e 2016. As referências citadas nos artigos selecionados foram também revistas para identificar fontes de pesquisa adicionais.

6. FISIOPATOLOGIA

6.1. Gastrite

A infecção por HP é a causa mais frequente de gastrite crônica, a qual afeta dois terços da população mundial¹³.

Na fase aguda da gastrite, a HP consegue induzir hipocloridria logo nos primeiros três dias de infecção¹³, facilitando a colonização inicial e ativando vias pró-inflamatórias. O mecanismo ainda não é totalmente conhecido, mas sabe-se que esta hipocloridria inicial não se deve à perda de células parietais. Serão citocinas como a IL-1 β , IL-8 e a exotoxina vacA que vão inibir, transitoriamente, a bomba de prótons. A IL-1, por exemplo, inibe a liberação da histamina estimulada pela gastrina, diminuindo a secreção ácida¹⁴.

A gastrite aguda envolve preferencialmente o antro gástrico e é não atrófica. Há uma intensa infiltração neutrofílica da mucosa e da lâmina própria e também pode ocorrer, em casos mais exuberantes, edema das foveolas, perda de mucina e erosão do citoplasma justaluminal^{15,16}. Como se vai concluir ao longo deste trabalho, os danos são causados pela HP e pelo sistema imune do hospedeiro.

Não se sabe ao certo se pode haver uma eliminação espontânea da HP e consequente resolução da gastrite e, se sim, a frequência com que ocorre. De qualquer modo, foi observado o desaparecimento espontâneo da infecção em crianças jovens^{17,18}.

Sem tratamento adequado, a gastrite aguda evolui para gastrite crônica na maioria dos casos¹³.

Na gastrite crônica, a HP, além de envolver o antro, abrange também parte do corpo gástrico. A resposta inflamatória induz uma secreção exagerada de gastrina pelas células G do antro e uma diminuição de somatostatina, com resultante incremento da secreção ácida.

Com a cronicidade da inflamação, vai havendo uma perda gradual de células G e de células parietais, diminuindo a secreção ácida e com desenvolvimento de atrofia gástrica e metaplasia intestinal. Estas alterações facilitam a progressiva migração da HP em direção ao corpo gástrico, com atrofia e respetiva hipocloridria. A hipocloridria, como referido, é ainda potenciada pela ação de citocinas como a IL-1 β ^{19,20}. A gastrite atrófica é

caracterizada pela perda multifocal das glândulas gástricas originais, mas nem sempre há perda glandular na gastrite ativa¹⁵.

Em síntese, a gastrite de predomínio antral é não atrófica e está relacionada com úlcera duodenal, pois níveis persistentemente elevados de gastrina e de ácido gástrico podem danificar o duodeno; já as úlceras gástricas e o adenocarcinoma de tipo intestinal estão mais associados a pangastrite (predominante no corpo) e hipocloridria^{15,21}. Este tópico será mais desenvolvido no ponto 6.2.

Assim, o padrão da gastrite é o maior determinante da evolução clínica da infecção por HP. No anexo 1 encontra-se esquematizada a relação entre o padrão da gastrite induzida pela HP e a doença resultante.

6.2. Doença ulcerosa péptica: úlcera gástrica e duodenal

A HP é vista como um dos mais importantes fatores etiológicos das úlceras pépticas. A bactéria é detetada em 80% a 95% dos casos de pacientes com UD. Já na UG, cerca de 30% dos casos são HP negativos^{22,23}.

A prevalência da HP nos doentes com DUP tem vindo a mudar em diferentes partes do mundo: encontra-se entre 50% a 75% na Europa e Estados Unidos da América, por declínio da infecção por HP e aumento do uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINES); continua elevada na Ásia²³. O uso de AINES é a principal causa de DUP nos pacientes onde a bactéria não é detetada²⁴.

A presença da HP deve ser determinada nos doentes com DUP antes de se iniciar o tratamento e, uma vez positiva, a erradicação está recomendada^{24,25}. Um estudo demonstrou taxas de remissão de 97% nas UG, e 98% nas UD, em doentes com erradicação bem sucedida²⁶.

O tratamento da infecção diminui a incidência de recorrência da DUP e normaliza os níveis de gastrina, secreção ácida e somatostatina no prazo de um ano²⁶⁻²⁸.

São vários os mecanismos através dos quais a HP contribui para a formação das úlceras. Entre eles estão, por exemplo, o aumento da secreção ácida, metaplasia gástrica, tipo de estirpe bacteriana, resposta imune e mecanismos de defesa do hospedeiro²⁹.

A infecção aguda pela HP induz um curto período de hipocloridria, porém, com a cronicidade, observa-se uma hipo ou hipercloridria, dependendo da severidade e distribuição da gastrite³⁰. Nos casos de hipercloridria, há um aumento da produção basal e estimulada de ácido. Isto acontece porque a concentração basal e estimulada de

gastrina, que tem uma ação trófica nas células parietais e nas células tipo enterocromafins produtoras de histamina, aumenta^{14,31}. A própria inflamação da gastrite leva a uma diminuição da atividade das células parietais, o que resulta no aumento compensatório de gastrina³².

Por sua vez, os níveis de somatostatina, inibidor potente da síntese e liberação de gastrina e secreção de ácido gástrico, diminuem¹⁴. Não se sabe ao certo como a secreção de somatostatina é afetada, mas pensa-se estarem envolvidas citocinas induzidas pela inflamação (IL-1 β) e/ou a produção de N-metil-histamina, agonista seletivo dos receptores H3 de histamina, por parte da HP. Foi também observado que o número de células D, produtoras desta hormona, está reduzido nos pacientes com UD³⁰.

A redução de somatostatina parece ser o mecanismo inicial que conduz à hipergastrinemia (por *feedback*), e não o aumento direto da secreção de gastrina pelas células G¹⁴.

A intensa resposta inflamatória desencadeada pela HP desempenha um papel importante na formação da DUP e nas restantes patologias abordadas. A ação de citocinas como IL-1, IL-6, TNF α e da essencial IL-8³³ será descrita mais à frente.

Quanto à metaplasia gástrica, esta surge como resposta à persistência da hiperacidez e apenas quando o pH é inferior a 2,5. Também contribuindo para a acidez, está a diminuição da secreção de bicarbonato pela mucosa duodenal proximal³⁴. Recentemente descobriu-se que a infeção por HP prejudica a expressão e atividade das proteínas de transporte de bicarbonato, como CFTR e SLC26A6, o que contribui para a formação da UD³⁵. A erradicação da bactéria normaliza esta situação³⁴.

A HP também atua na função do fator de crescimento epidérmico (EGF) e do TGF α , os quais são potentes inibidores da secreção de ácido e estimuladores do crescimento da mucosa³⁶. O aumento da sua expressão/ativação deve-se à ação da gastrina e citocinas inflamatórias³⁷. Além disso, a HP liberta proteases que degradam glicoproteínas do muco, desprotegendo mais a mucosa. Tal como no caso do bicarbonato, a erradicação da bactéria contraria todos estes mecanismos, normalizando os níveis de EGF, TGF α e proteases³⁶.

Apenas cerca de 15% dos indivíduos infetados pela HP desenvolvem DUP ao longo da sua vida, o que sugere que, além dos referidos, outros fatores estarão presentes para determinar essa evolução²⁹.

Um fator bastante relevante é a CagA com 85% a 100% dos pacientes com UD infetados por estirpes CagA+. A VacA também contribui para um maior dano^{38,39}.

Por outro lado, como fator genético de suscetibilidade individual, foi sugerido que os doentes infetados que desenvolvem DUP têm uma massa de células parietais intrinsecamente superior (pela ação trófica da gastrina) e maior sensibilidade à gastrina,

comparando com os que não desenvolvem. Além disso, nos pacientes com UD, a capacidade secretória máxima de ácido está aumentada^{29,40,41}.

O padrão de colonização da HP influencia o resultado final da DUP. Comumente, os pacientes com UD apresentam uma gastrite predominantemente antral, com pouca ou nenhuma alteração atrófica, aumento da gastrina e com secreção ácida normal ou aumentada. Já no caso das UG, os pacientes tipicamente têm gastrite atrófica dominante no corpo gástrico (ou até pangastrite), com metaplasia intestinal difusa e hipocloridria^{42,43}. Estas características traduzem-se no seguinte: as UD estão negativamente associadas com cancro gástrico, enquanto o inverso se verifica para as UG³⁰. Aliás, o adenocarcinoma gástrico de tipo difuso é predominante nos casos de UG⁴³.

Um estudo sueco concluiu que a incidência de cancro gástrico em pacientes anteriormente hospitalizados por úlceras pépticas era significativamente menor nos casos de UD, comparativamente aos de UG⁴⁴. De facto, a frequência de cancro gástrico é significativamente superior em casos de UG, pólipos gástricos e até dispepsia sem úlcera, comparativamente aos casos de UD ativa⁴³. As UD são, assim, praticamente protetoras do desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico.

A explicação para isto ainda não é clara, mas há vários fatores que podem contribuir. Por exemplo, a gastrite atrófica, um dos primeiros passos da sequência da carcinogénese, ocorre nas UG devidas a HP e não nas UD⁴⁵. Fatores do hospedeiro influenciam a suscetibilidade ao desenvolvimento de gastrite atrófica.

Outro fator é um gene específico da HP, o *dupA*. Este parece estar associado a um risco aumentado de UD, provocando uma inflamação antral mais intensa e níveis mais elevados de IL-8, reduzindo o risco de gastrite atrófica e adenocarcinoma^{46,47}.

Por fim, fatores associados ao hospedeiro podem determinar a resposta à infeção e influenciar a evolução da doença. O gene HLA-DQA1 está relacionado com genes do MHC classe II e codifica proteínas importantes na resposta imune. Um estudo verificou que o alelo DQA1*0102 seria responsável pela resistência à gastrite atrófica e adenocarcinoma gástrico. A sua presença parece proteger contra estas condições, enquanto a sua ausência é um fator de risco para o seu desenvolvimento⁴⁸.

6.3. Adenocarcinoma gástrico

O carcinoma gástrico (CG), 90% dos quais adenocarcinomas, constitui a segunda causa mais frequente de morte por cancro no mundo⁴⁵. A HP foi estabelecida como carcinogénico tipo 1 pela *International Agency for Research on Cancer*⁴⁹, estando

comprovado o seu papel essencial na cascata que conduz ao adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal e difuso, especialmente no primeiro, já que no difuso a atrofia não é tão severa⁴³. Existe um risco pelo menos duas vezes superior de adenocarcinoma gástrico entre a população infetada por HP⁵⁰.

Foi proposto um modelo de carcinogénese para o adenocarcinoma de tipo intestinal, onde este é precedido de uma cascata de lesões pré-malignas: gastrite superficial (gastrite não atrófica, sem perda de glândulas) → Gastrite atrófica multifocal, com perda glandular → metaplasia intestinal de tipo completo → metaplasia intestinal de tipo incompleto → displasia (ou neoplasia intraepitelial⁵) de baixo grau → displasia de alto grau → adenocarcinoma (invasivo)⁵¹.

O desenvolvimento desta sequência pode demorar mais de 40 anos depois da aquisição da infeção⁵².

Relativamente ao adenocarcinoma de tipo difuso, esta sequência não se observa e o evento carcinogénico mais característico é a perda de adesão intercelular, que permite uma progressão mais rápida, maior potencial metastático e pior prognóstico, comparativamente ao tipo intestinal⁵³.

A infeção crónica pela HP é o fator de risco conhecido mais forte para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico^{54,55}, contudo, só cerca de 1-3% dos indivíduos infetados é que o desenvolvem⁵². Isto, porque a HP é muito importante nos passos iniciais, como agente causal da gastrite crónica, mas o desenvolvimento do cancro é multifatorial⁵⁶. Entre outros fatores, o risco de carcinogénese depende da estirpe da bactéria e também da diversidade genética do hospedeiro⁵⁴. Diversas hipóteses foram propostas para explicar o papel da HP na carcinogénese.

A maioria das estirpes de HP contém o gene *vacA* que induz a formação de poros na membrana celular, vacúolos citoplasmáticos, aumento da permeabilidade entre células epiteliais gástricas^{57,58} e a sua apoptose. A sua função e, consequentemente, risco de cancro, é determinada por variações genéticas nas regiões *s(signal)*, *m(middle)* e *i(intermediate)*. As estirpes *vacA* s1/m1 ou *vacA* s1/m1/i1 são as que parecem conferir maior risco de progressão neoplásica⁴⁵. No entanto, esta situação não se confirma universalmente, havendo alguns lugares na Ásia em que estas estirpes são irrelevantes para a clínica apresentada⁵⁹.

A exotoxina induz a apoptose de macrófagos e suprime respostas de células T⁹ e o seu papel é mais importante nos estádios iniciais de colonização da HP⁶⁰.

Através da sua subunidade p33, a VacA altera a dinâmica mitocondrial, formando poros que causam a libertação do citocromo c⁵⁷, contribuindo para a morte celular e para o crescimento da bactéria^{61,62}.

Os pacientes infectados pelas estirpes cagA+ são os que apresentam maior risco de gastrite atrófica, DUP e neoplasia⁵⁶. A oncoproteína CagA possui, na região C-terminal, sequências repetidas específicas (motivos EPIYA). Tendo em conta os motivos formados, existem os EPIYA de A a D, com virulências diferentes⁶³.

Através do sistema de secreção tipo 4 (SST4) bacteriano, a CagA é translocada para o interior das células gástricas, onde sofre fosforilação dos resíduos de tirosina dos EPIYA. A CagA fosforilada interage com várias moléculas envolvidas nas vias de sinalização das células do hospedeiro, como a tirosina fosfatase SHP-2, resultando em alterações morfológicas das células epiteliais e proliferação e migração celulares, associadas a malignidade. A interação entre o SST4 e a célula hospedeira resulta também na indução de citocinas pró-inflamatórias na mucosa gástrica e na perda de polaridade celular^{56,64}.

As estirpes com EPIYA C e D são as que têm maior potencial carcinogénico e as mais encontradas em pacientes com CG, pois são as que possuem sequências mais longas e, portanto, mais sítios de fosforilação disponíveis. No sudeste asiático, a quantidade de CG é bastante maior do que no Ocidente e isso explica-se exatamente pela questão da diferença de virulência das estirpes que existem em ambos: no primeiro há mais motivos D, enquanto no segundo há mais A, B e C^{45,52}.

É através do SST4 que também se dá a passagem do peptidoglicano bacteriano, reconhecido pelo receptor NOD1³⁰. O NOD1 tem como alvo final a ativação do fator NF- κ B, responsável pela formação de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento e antiapoptóticos^{60,30}.

As quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias produzidas pelas células imunitárias e pelas células epiteliais colonizadas, em grande quantidade, deixam de ser protetoras e causam dano. Polimorfismos nas regiões promotoras dos genes que codificam estes fatores podem aumentar ainda mais as suas concentrações na mucosa, potenciando a hipocloridria e a génese do CG.

A IL-8 é a principal citocina envolvida na resposta inflamatória, sendo responsável pela infiltração de neutrófilos. Os níveis de IL-8 estão relacionados diretamente com a severidade da resposta inflamatória e da doença subjacente.

O TNF α promove, entre outras coisas, a metastização, a caquexia e a sensibilização das células epiteliais para a apoptose.

Na inflamação crónica, a IL-6 é requerida para induzir as células efectoras Th17 e inibe a diferenciação das células T reguladoras⁵².

A IL-1 β , a mais precoce das citocinas, é a que tem maior poder de inibição ácida. Conduz à ativação e migração de neutrófilos e à adesão de leucócitos, através da interação com as moléculas de adesão intercelular (ICAM-1).

Por sua vez, há deficiência da IL-10 que pode resultar numa resposta inflamatória exagerada das células T, com maior dano para a mucosa. Polimorfismos desta interleucina aumentam o risco de CG³⁰.

A CagA tem o poder de desestabilizar o complexo E-caderina/ β -catenina das junções aderentes celulares, contribuindo para o desenvolvimento de metaplasia intestinal e transformação em adenocarcinoma. A clivagem da E-caderina leva à acumulação de β -catenina no interior das células, passando a haver a transcrição constitutiva de marcadores de diferenciação intestinal, através da ativação de genes dependentes da catenina. Entre estes incluem-se genes responsáveis pela proliferação celular, angiogénese, invasão tumoral e metastização⁶⁵.

Além disso, a região N-terminal da CagA associa-se à proteína estimuladora da apoptose da proteína p53, inibindo-a e, assim, promovendo a sobrevivência e transformação celulares^{52,64}. No anexo 2 estão esquematizadas esta e outras principais vias de carcinogénese.

Foi observado que virtualmente todos os pacientes com CG do tipo intestinal tinham anticorpos contra CagA, enquanto a prevalência destes anticorpos em pacientes com CG do tipo difuso era similar à dos controlos do estudo, que não tinham neoplasia. No entanto, o risco de neoplasia em indivíduos infetados, mesmo sendo CagA-, continua a ser aumentado, embora não de forma significativa⁵².

Outro fator a contribuir para a apoptose será o inibidor do ativador do plasminogénio (PAI-2), que é estimulado pela HP e se encontra em níveis elevados no CG⁶⁶.

A promoção da neoplasia e hiperproliferação ocorrem no sentido em que as células já em proliferação podem ser resistentes à apoptose⁶⁷.

A ausência de gene *fur* (regulador captador de ferro) está relacionado com uma deficiente regulação da ação de CagA e VacA e, por isso, a menores níveis de inflamação do corpo e antro. Assim, mutações neste gene levam ao desenvolvimento de adenocarcinomas que evoluem menos frequentemente e mais tardiamente⁶⁰.

Durante a inflamação crónica, a constante produção de amónia pela HP aumenta o turnover das células epiteliais, a atrofia da mucosa gástrica e a perda preferencial de células parietais³⁷. Além disso, o óxido nítrico (NO) produzido pode conduzir a lesão dos tecidos e do ADN. Num estudo envolvendo a análise de biópsias de gastrites associadas a HP, verificou-se que as estirpes CagA+ podem estar associadas a um aumento da expressão e função da isoforma indutível da NO sintase (iNOs) produzida pelas células inflamatórias e, assim, contribuir para o desenvolvimento de metaplasia intestinal ou CG de tipo intestinal⁶⁸. O stress oxidativo causado pela iNOs está relacionado com o início da carcinogénese⁶⁹.

Assim, o NO e outras espécies reativas de azoto e oxigénio aumentam o risco de instabilidade genética e mutações envolvidas na carcinogénese, em que há uma saturação dos mecanismos de reparação^{37,52}. Embora a principal fonte dos radicais livres seja possivelmente o neutrófilo do hospedeiro, a HP tem um papel importante, quer pela produção própria, quer pela que induz nas células epiteliais gástricas⁷⁰.

A HP parece sensibilizar as células epiteliais para a apoptose ao estimular o recetor FAS após lesão do ADN, como proteção da replicação da mutação. Na displasia gástrica existem evidências de um aumento da proteína antiapoptótica Bcl-2⁷¹.

A ativação da telomerase pode ser um grande contributo para a imortalização celular³⁷. Foi observado que, na metaplasia intestinal, a HP ativa esta enzima, incentivando a progressão para CG do tipo intestinal e que a erradicação da bactéria provoca a diminuição da sua atividade⁷².

Uma outra capacidade da HP é a de induzir a hipermetilação do ADN, nomeadamente das ilhas CpG, silenciando genes relacionados com a supressão tumoral⁴⁵. Curiosamente, a mutação que mais afeta a p53 é a transição GC→AT, a mutação mais frequentemente causada pelo NO³⁷.

No CG, pode haver alterações em genes supressores tumorais e uma expressão anormal de microRNAs. Um exemplo disso é a família let-7 que atua como supressora tumoral, tendo como alvo determinados oncogenes. No CG, estes genes encontram-se infrarregulados, tendo um papel importante na iniciação e progressão da cascata da carcinogénese⁷³.

O envolvimento de oncogenes como o K-ras e c-met acontece ao longo da sequência da carcinogénese⁷⁴.

Por outro lado, pode haver a excessiva ativação de fatores de crescimento, como o EGF, de IL-8 ou endotelina, que estimulam as proteases de membrana das células do hospedeiro às quais se ligam³⁷.

A HP causa mudanças fisiológicas e histológicas, incluindo hipocloridria e/ou hipercloridria e, como já comentado, na hipocloridria pode não haver uma resposta das células parietais devido à inflamação. A apoptose das células superficiais aumenta no processo de alteração e migração das glândulas gástricas. Estas diminuem de tamanho e número devido à inflamação e edema do tecido subepitelial, dando lugar à gastrite atrófica³⁷.

Observou-se que células derivadas da medula óssea, normalmente recrutadas para zonas de lesão tecidual e inflamação, representam uma fonte importante de malignidade. Estas são atraídas e diferenciam-se em células epiteliais gástricas na presença da HP, podendo depois progredir para metaplasia, displasia e neoplasia. Deste modo, as células anormais não surgirão apenas do epitélio gástrico em si⁷⁵. Ainda não se

sabe ao certo como é que há a diferenciação das glândulas gástricas em células metaplásicas³⁷.

A capacidade de invasão do adenocarcinoma é facilitada pela degradação da matriz estromal extracelular através, por exemplo, da expressão do recetor ativador de plasminogénio do tipo uroquinase (uPAR). Não se sabe ao certo o que estimula a sua ativação, mas este é encontrado no tumor, assim como nos neutrófilos e macrófagos do paciente⁷⁶.

Os mecanismos precisos através dos quais a HP induz a carcinogénese permanecem desconhecidos⁶⁸, conhecendo-se, no entanto, cada vez mais fatores a ela associados, como os supramencionados.

6.4. Linfoma gástrico tipo MALT

O linfoma de MALT constitui <5% das neoplasias gástricas³⁸, sendo a segunda mais frequente⁷⁷.

A infeção por HP é reconhecida como a causa mais comum de linfoma de MALT gástrico, mas só uma minoria dos infetados o desenvolve^{45,78}.

A suspeita desta relação surgiu de diversos casos de linfoma onde a bactéria era encontrada na mucosa gástrica⁷⁹, sabendo-se que, hoje, 90% destes linfomas são HP positivos³⁸. Além disso, sendo o estômago virtualmente desprovido de linfócitos e plasmócitos, várias biópsias gástricas de indivíduos infetados apresentavam tecido linfóide⁷⁷. Junto com os achados anteriores, constatou-se que, após a erradicação, ocorria uma regressão do linfoma numa grande maioria dos casos⁷⁹.

A erradicação da HP é capaz de induzir a remissão completa em mais de 75% dos linfomas de MALT gástricos de baixo grau^{38,77}, podendo esta durar sustentadamente por 10 anos⁸⁰. Aliás, atualmente, a erradicação tem sido recomendada como abordagem de primeira linha destes linfomas^{38,25,81,82}.

Os casos em que não há remissão estarão associados à expressão da proteína Bcl10 e a translocações cromossómicas como t(11;18)(q21;q21)⁷⁷, a mais comum nos linfomas gástricos de MALT, presente em pelo menos um terço dos casos^{38,83}. Esta translocação é mais frequente nos idosos e nos tumores em estadio precoce⁷⁷. Está associada a resistência à antibioterapia⁸³, com taxas de remissão do tumor rondando os 22%⁸⁴, sendo normalmente necessários tratamentos adjuvantes alternativos⁷⁷. Isto poderá ser explicado pelo facto de o gene API2, inibidor da apoptose, se localizar num

dos locais de quebra da translocação, resultando num aumento da sobrevivência dos clones de linfoma de células B MALT⁸⁵.

Por sua vez, as translocações t(1;14)(p22;q32) e t(1;2)(p22;p12), levam ao aumento da expressão de BCL10 e MALT1, respetivamente, e são típicas de estadios avançados, com difícil resposta à antibioterapia⁸⁶.

As três translocações mencionadas têm em comum a ativação da via NF-κB nos linfócitos, que vai aumentar a expressão de citocinas e fatores de crescimento importantes para a ativação, proliferação e sobrevivência destas células. Foi provado que MALT1 e BCL10 atuam sinergisticamente para ativar esta via⁸⁷. De referir que as translocações podem conferir um aumento das capacidades autónomas de crescimento do tumor, mas não são suficientes, por si só, para o início da transformação maligna⁸⁸.

A infeção por HP tem um papel na origem e progressão do linfoma de MALT gástrico. Leva à carcinogénese indiretamente através da inflamação e, diretamente, pela modulação proteica e mutação génica⁸⁰.

A deteção da HP diminui à medida que há evolução de gastrite crónica para linfoma de MALT⁸⁹. Pensa-se que, nas fases iniciais, a proliferação de células B é dependente da presença do antigénio. Todavia, ao ocorrerem alterações no ADN, a progressão passa a ser independente da presença do estímulo, parecendo haver, em parte, um crescimento autónomo^{77,89}. Estas mutações são potenciadas pelo stress oxidativo por parte dos neutrófilos e células epiteliais gástricas, que gera radicais de oxigénio e azoto. Estes causam disfunção dos mecanismos antioxidantes de defesa, acelerando a morte celular, com consequente aumento da proliferação compensatória^{70,90}. A cronicidade da infeção vai acabar por induzir a formação de folículos linfoides⁸⁹.

Então, num paciente infetado, a aquisição de alterações génicas é vista como característica da progressão do linfoma⁸⁹.

Verifica-se um desequilíbrio entre a apoptose e a proliferação celular, resultando numa transformação para linfoma de MALT. Por um lado, a HP gera a resposta imunológica esperada; por outro, há um deficiente controlo da proliferação por comprometimento da via extrínseca da apoptose (FAS e FAS-L) e/ou pela ação citotóxica das células T e NK. Assim, sem o controlo necessário, os linfócitos desenvolvem-se mais rápido que o normal ou vivem por mais tempo, levando a um crescimento ilimitado⁸⁰.

A resposta inflamatória inicial consiste no recrutamento de macrófagos, neutrófilos, linfócitos B de memória responsivos aos sinais de diferenciação, plasmócitos e células T (maioria auxiliares) específicas para a HP⁹¹. Estas últimas vão ativar mais células B, recorrendo a inúmeras citocinas, nomeadamente IL-23 e IL-17⁹².

Permanece obscura a razão pela qual as células T gástricas do linfoma exercem a sua função auxiliadora, mas a citotoxicidade esteja reduzida. Para isso pode contribuir o facto de a VacA conseguir inibir a apresentação de antígenos e a ativação de células T⁹³. Isto resulta na exacerbação da proliferação de células B, com deficiente controlo.

Relativamente às células T reguladoras, estas são recrutadas em grande quantidade para a mucosa gástrica, libertando TGF β e IL-10. Apesar de o seu objetivo ser proteger o hospedeiro de uma inflamação excessiva, acabam por contribuir para a persistência da infeção ao suprimirem as células T efetoras^{94,95}.

A apoptose induzida por FAS tem um papel importante na eliminação de células B autorreativas (seleção negativa) e na regulação da homeostase dos linfócitos periféricos, suspeitando-se que contribua para a supressão de tumores. Comparou-se a imunoexpressão de FAS de pacientes com gastrite e linfoma gástrico de MALT e verificou-se uma menor expressão nos linfomas, sugerindo que a baixa densidade das proteínas reguladoras da apoptose poderia estar envolvida na patogénese dos mesmos⁹⁶.

Outro mecanismo que pode contribuir para o desenvolvimento do linfoma nos indivíduos infetados pela HP é o facto de as células epiteliais da mucosa passarem a apresentar moléculas de HLA II, juntamente com moléculas B7-1 coestimulatórias, o que sugere que elas se possam comportar como células apresentadoras de antígenos para as células T⁹⁷. De acordo com isto, observou-se que genes MHC I e II, além de outros recetores de superfície e moléculas sinalizadoras, se encontram hiperexpressos em lesões pré-malignas e malignas de células B linfóides⁹⁸.

A HP interage com células dendríticas, promovendo a sua maturação, migração e induzindo a produção de citocinas⁹⁹. O papel destas células na infeção crónica e na patogenia do linfoma gástrico tipo MALT tem sido pouco estudado, embora estas se encontrem em maior número nestas situações e representem uma ponte relevante entre a resposta imunológica inata e a adaptativa⁹⁸.

Outro achado curioso, foi o de a proteína de choque térmico 60 (HSP60) das células mononucleares periféricas de pacientes com MALT ser capaz, *in vitro*, de estimular a expressão de CD40L em células T auxiliares e de IL-4, não o fazendo em indivíduos saudáveis ou com gastrite. O aumento de expressão do CD40L pode ser muito relevante ao amplificar, através da interação CD40-CD40L, a apresentação de antígenos e a ativação, proliferação e diferenciação dos linfócitos T. São fatores ambientais e genéticos que definem a maior suscetibilidade do hospedeiro e o desenvolvimento de uma resposta imunológica adaptativa específica para a HSP60¹⁰⁰.

Como já referido ao longo deste trabalho, dependendo da estirpe, a HP pode apresentar vários fatores de virulência como CagA. Foi estabelecida uma relação causal

entre CagA e o linfoma de MALT gástrico, sendo 89 a 95% dos pacientes com este linfoma seropositivos para a proteína^{101,102}. A CagA pode ser diretamente injetada dentro de linfócitos B pelo SST4 e, nestes pacientes, a resposta à erradicação da HP é mais rápida. A proteína induz a ativação e estimulação das células B, além de estimular agentes antiapoptóticos como Bcl-2, o que pode representar o primeiro passo para a transformação em linfoma³⁸.

Além das ações mencionadas no ponto 6.3., algumas devidas à inativação da família Src de proteínas tirosina cinases, a CagA pode atenuar a sua própria atividade pela via Csk, evitando excessiva toxicidade para o hospedeiro e permitindo uma infecção persistente durante décadas³⁸. A persistência da infecção também depende de fatores ambientais e fatores do hospedeiro que predisõem, ou não combatem eficazmente, a infecção.

De referir que a CagA confere maior agressividade às estirpes que a possuem e vai desregular vias de sinalização intracelular dependentes, ou não, da fosforilação da tirosina, promovendo a génese do linfoma⁸⁹.

Assim, o desenvolvimento do linfoma de MALT pode dever-se à expressão particular da CagA pela HP, sendo que anticorpos IgA e IgG específicos para a proteína, encontrados no sangue e na mucosa gástrica, são mais comuns nos doentes com o linfoma (ocorrendo em quase todos) do que nos restantes^{103,104}.

Contudo, apesar disto, a importância do gene *cagA* na fisiopatologia do linfoma de MALT ainda é controversa⁵⁴, não sendo tão evidente como no caso do adenocarcinoma gástrico ou DUP¹⁰⁵.

O mecanismo exato da passagem de infecção por *H. pylori* ao linfoma MALT de baixo grau ainda é incerto.

6.5. Extragastrointestinal

A HP parece estar relacionada com diversas entidades extra gástricas, entre as quais: doença cardíaca isquémica, anemia ferropénica, púrpura trombocitopénia imune¹⁰⁶, anemia megaloblástica¹⁰⁷, formação de cálculos biliares, colangiocarcinoma, urticária crónica^{108,109}, doenças neurológicas (Parkinsonismo idiopático e Alzheimer¹¹⁰), neoplasias do pâncreas e cólon¹⁰⁹. Alguns estudos ainda abordam a influência da HP na Diabetes e a sua associação com o cancro do pulmão, alopecia areata e glaucoma¹⁰⁷.

Na maioria dos casos não se sabe se a bactéria é um fator causal ou ocasional das mesmas, ou quais os mecanismos envolvidos. No entanto, já foi pelo menos

demonstrado que a sua erradicação leva à melhoria ou resolução de muitos dos sintomas dos exemplos citados.

De todos, a anemia ferropénica e a PTI são as detentoras de resultados mais convincentes. Depois, há cada vez mais dados a favor da associação com a DCI. Para as restantes, os dados são escassos existindo, ainda, muitas perguntas sem resposta¹⁰⁶.

6.5.1. Anemia ferropénica

Atualmente, vários estudos clínicos e epidemiológicos demonstram que a infeção pela HP constitui um fator de risco para a anemia ferropénica¹¹¹⁻¹¹³. Existe um efeito significativo no metabolismo do ferro em pacientes infetados assintomáticos¹¹⁴ ou com clínica como DUP¹¹⁵.

A bactéria é causa frequente de anemia ferropénica anteriormente inexplicável em homens e em mulheres pós-menopausa, sendo também origem de cerca de 25% dos casos dessa anemia em mulheres em idade fértil¹¹⁶.

Esta relação foi proposta aquando da investigação de casos de anemia ferropénica sem causa aparente, após a exclusão de etiologias como dieta pobre em ferro, toma de anticoagulantes, qualquer fonte de hemorragia, pesquisa de sangue oculto nas fezes positiva, alcoolismo, gastrite, UG, UD, entre outras¹¹⁴.

Dos pacientes com anemia ferropénica anteriormente inexplicável, 20% a 27% têm gastrite autoimune e cerca de 50% têm infeção ativa pela HP¹¹⁷. Além disso, a resolução completa da anemia passa pela erradicação da bactéria, sem a qual a resposta à terapêutica de ferro por via oral é fraca. Em 38% dos pacientes com este quadro e submetidos a erradicação da HP, houve resolução total do quadro sem necessidade de ferro por via oral e sem recidivas pelo menos durante 2 anos (tempo do *follow-up* do estudo)¹¹⁶. Em 20-24 semanas, os valores de ferro, transferrina e hemoglobina sérica aumentam significativamente³ e também os da ferritina¹¹⁸.

Embora o processo através do qual a HP provoca a anemia ferropénica não seja totalmente conhecido, um dos seus mecanismos adaptativos é o gene *fur* que, além de participar na homeostase do ferro, codifica várias enzimas importantes no metabolismo e produção de energia pela bactéria, no processo inflamatório e na regulação do stress oxidativo, sendo essencial para a colonização⁶⁰.

Por sua vez, sabe-se que a gastrite induzida pela HP, e consequente redução da secreção de ácido pela mucosa gástrica, conduz a uma menor absorção de ferro¹¹⁹.

Outra hipótese apontada é a do sequestro de ferro pela lactoferrina da mucosa gástrica, principalmente em glândulas e neutrófilos¹²⁰, que, por sua vez, é influenciada e

captada por uma proteína ligadora de lactoferrina existente na membrana externa da HP¹²¹. Assim, a glucoproteína serve de fonte direta do ião para a bactéria.

Uma questão que se coloca é a de por que é que só parte dos pacientes infetados, tendo em conta os achados supracitados, desenvolvem anemia ferropénica e o que os diferencia¹¹⁴. A bactéria faz aumentar os níveis séricos de hepcidina (como resposta ao incremento da IL-6 induzida pela gastrite)¹²² e de gastrina, o que sugere que os pacientes infetados pela HP e com anemia ferropénica tenham um padrão típico de gastrite com envolvimento do corpo gástrico (e respetiva elevação de pH, pela menor função das células parietais)¹¹⁴. Isto, porque a relação entre gastrite crónica e a secreção gástrica de ácido depende diretamente da topografia da inflamação.

Em pacientes com gastrite do corpo, a erradicação da HP corrige a hipergastrinemia e os níveis de secreção ácida até então diminuídos¹²³. De facto, já foi demonstrado que a hipergastrinemia ocorre mais na gastrite que acomete só o corpo ou pangastrite, do que aquela limitada ao antro e, em estudos mais recentes, foi provado que os pacientes com HP que mais apresentavam anemia ferropénica tinham pangastrite.

Concluiu-se que nem todos os infetados com este padrão de gastrite desenvolviam anemia, pois tal depende das reservas corporais de ferro de cada indivíduo – mulheres adolescentes e na pré-menopausa são as mais propensas. Assim, a combinação da HP e da pangastrite (ou gastrite limitada ao corpo) é considerada uma condição necessária, mas não suficiente, para o desenvolvimento da anemia ferropénica¹¹⁴.

No Consenso Europeu de Maastricht III, tendo em conta as evidências disponíveis, foi recomendado testar e erradicar a HP em pessoas com pangastrite e anemia ferropénica não explicada por outras etiologias²⁵.

Investigações futuras deverão ser feitas para que se estabeleçam melhor os mecanismos envolvidos no distúrbio do metabolismo do ferro causado pela HP¹²¹.

6.5.2. Púrpura trombocitopénica imune

A infeção pela HP está envolvida em alguns casos de PTI, sendo este último um diagnóstico de exclusão. Vários estudos comprovaram que a erradicação da bactéria aumenta a contagem de plaquetas em pelo menos cerca de 50% dos pacientes¹²⁴⁻¹²⁶. Esse efeito deve-se realmente à eliminação do agente e não ao tratamento antimicrobiano em si, já que a resposta das plaquetas quase nunca foi observada nos pacientes não infetados e nos que a HP não foi erradicada com sucesso¹²⁷.

Contudo, ainda não se sabe por quanto tempo se mantém esta resposta das plaquetas e, apesar do aumento da sua contagem com a erradicação, o processo autoimune parece não ser revertido¹²⁷.

Um dos mecanismos implicados nesta associação é a reatividade cruzada entre anticorpos contra a proteína CagA da HP e antígenos da superfície das plaquetas, causando a sua depleção⁴. Esta hipótese acaba por justificar o maior êxito da resposta ao tratamento que existe, por exemplo, no Japão em detrimento de países do Ocidente, já que a prevalência de HP CagA+ é maior no primeiro^{127,128}.

Além disso, alguns elementos da HP, particularmente a urease, promovem a ativação de células B produtoras de anticorpos específicos que podem danificar as plaquetas do hospedeiro¹²⁹.

Por fim, foi reportado que os monócitos dos pacientes infetados pela HP tinham baixos níveis do recetor inibitório FcγRIIB e, portanto, uma maior capacidade fagocítica não específica, apresentando autorreatividade para com células B e T¹³⁰.

No Consenso Europeu de Maastricht III, tendo em conta as evidências disponíveis, foi recomendado testar e erradicar a HP em pessoas com PTI crónica¹¹⁸. No entanto, tendo em conta as diferenças regionais supramencionadas, será mais apropriado fazê-lo onde a frequência de HP na população seja alta¹²⁸.

Embora já tenham sido encontradas algumas explicações para a relação entre a HP e a PTI, ainda é necessário aprofundar esta matéria.

6.5.3. Doença cardíaca isquémica

Vários estudos estabeleceram uma relação entre a HP e cardiopatia isquémica. Mecanismos imunológicos ocorridos nos vasos estão implicados na patogénese da aterosclerose e, nesse sentido, o aumento de mediadores inflamatórios associados à infeção pela HP são preditivos de um maior risco de eventos coronários agudos¹⁰⁶.

A HP parece estar envolvida na progressão da aterosclerose, possivelmente através da indução da produção de reagentes de fase aguda (PCR, IL-1β, IL-8, TNFα) e de mecanismos de mimetização molecular¹³¹. A partilha de epítomos comuns entre as HSP da bactéria e do endotélio vascular, conduzem ao aumento dos níveis de anticorpos anti-HSP60 e respetivas células T¹⁰⁶.

Por sua vez, segundo alguns estudos, as estirpes CagA+ são as que mais provocam libertação de citocinas pelo epitélio gástrico e as mais frequentes nos pacientes infetados com DCI¹⁰⁶. Também estão mais associadas a maiores níveis de

BNP circulante¹³² e a maior número de pacientes com angina instável¹³³. No entanto, outros estudos mais recentes, com eliminação de fatores confundidores, não têm confirmado uma associação entre seropositividade para Cag A e doença das coronárias, sendo este dado ainda fonte de debate¹³⁴.

A HP tem um papel pró-trombótico, já que promove a agregação plaquetária ao se ligar ao fator de von-Willibrand, aumentando o risco de doenças ateroscleróticas¹³²

Demonstrou-se, também, que pode haver redução da absorção de folato nos pacientes infectados¹⁰⁶, o que inibe a função da metionina sintetase e, por sua vez, conduz a hiper-homocisteinemia. Esta é um fator de risco para a doença coronária isquêmica através da proliferação de músculo liso endotelial e oxidação de LDL¹³⁵. Então a prevalência de DCI é maior nos pacientes que têm gastrite atrófica comparando com os que não tem, pois a absorção de folatos e de vitamina B12 está comprometida¹³².

O ADN de HP foi encontrado em placas ateromatosas nas coronárias PCR, o que indica que a lesão no endotélio coronário se dará, também, por um processo inflamatório local¹³¹.

Devido à mimetização molecular, os antígenos de Lewis presentes no lipopolissacarídeo induzem a produção de anticorpos que se ligam à bactéria, mas também às células epiteliais gástricas, potenciando a sua lesão. Entretanto, há um incremento das lectinas que podem interagir com os antígenos de Lewis da HP e contribuir para a sua adesão e produção de citocinas que participam na patogênese da DCI¹³⁶.

Por fim, há uma associação entre a HP e dislipidemia, com diminuição evidente do HDL plasmático¹³⁷. Quanto ao LDL, os resultados são controversos.

Não existe evidência significativa e que a infecção por HP aumente o risco de mortalidade por DCI¹³⁴.

A erradicação da bactéria reduz significativamente os mediadores inflamatórios como a PCR, acreditando-se que diminua o risco de reestenose em pacientes submetidos a angioplastia coronária percutânea^{131,138}. Também se observa o aumento dos níveis de HDL¹³⁹ e diminuição dos de LDL, além de menor resistência à insulina, o que sugere que a erradicação previna doença arterial coronária e síndrome metabólica¹⁴⁰.

Apesar do grande número de investigações realizadas, ainda há vários resultados controversos¹³⁸. Se se provar que há uma relação causal, então a infecção por HP poderá ser considerada um fator de risco reversível para DCI¹⁴¹.

7. CONCLUSÃO

A HP é responsável por diversas patologias gastroenterológicas de espectro variável, altamente prevalentes e com grande impacto económico e social.

Sabe-se que a erradicação da HP previne a recidiva de DUP, melhora os sintomas dispépticos, pode prevenir o desenvolvimento de cancro gástrico e pode tratar o linfoma MALT.

Apesar do avanço notório nos últimos 30 anos, a fisiopatologia da inflamação induzida pela HP ainda não está bem estabelecida.

Nas doenças extra gástricas, será importante investir na pesquisa de quais os mecanismos moleculares envolvidos, para que se possa intervir de forma mais conveniente e certa no tratamento de doenças que, à partida, não estariam relacionadas com a HP ou eram consideradas idiopáticas.

Este trabalho permitiu, de forma organizada e mais sucinta, reunir os dados mais importantes acerca do tema e, também, detetar incongruências e assuntos que ainda têm que ser explorados para uma melhor compreensão da doença.

A exploração da fisiopatologia é fulcral para o entendimento das patologias relacionadas com esta infeção, sendo, também, o ponto de partida para um tratamento, profilaxia e/ou controlo mais adequados dos sintomas no futuro.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:5-19.
2. Algood HM, Cover TL. *Helicobacter pylori* persistence: an overview of interactions between *H. pylori* and host immune defenses. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:597-613.
3. Morais S, Ferro A, Bastos A, et al. Trends in gastric cancer mortality and in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Portugal. *Eur J Cancer Prev* 2015.
4. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-5.
5. Marshall BJ, Windsor HM. The relation of *Helicobacter pylori* to gastric adenocarcinoma and lymphoma: pathophysiology, epidemiology, screening, clinical presentation, treatment, and prevention. *Med Clin North Am* 2005;89:313-44, viii.
6. Ernst PB, Peura DA, Crowe SE. The translation of *Helicobacter pylori* basic research to patient care. *Gastroenterology* 2006;130:188-206; quiz 12-3.
7. Wen S, Moss SF. *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric carcinogenesis. *Cancer Lett* 2009;282:1-8.
8. Mahdavi J, Sonden B, Hurtig M, et al. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science* 2002;297:573-8.
9. Boren T, Falk P, Roth KA, et al. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 1993;262:1892-5.
10. Deen NS, Huang SJ, Gong L, et al. The impact of autophagic processes on the intracellular fate of *Helicobacter pylori*: more tricks from an enigmatic pathogen? *Autophagy* 2013;9:639-52.
11. Greenfield LK, Jones NL. Modulation of autophagy by *Helicobacter pylori* and its role in gastric carcinogenesis. *Trends Microbiol* 2013;21:602-12.
12. Zhang RG, Duan GC, Fan QT, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection in pathogenesis of gastric carcinoma. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016;7:97-107.
13. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:449-90.
14. Saha A, Hammond CE, Beeson C, et al. *Helicobacter pylori* represses proton pump expression and inhibits acid secretion in human gastric mucosa. *Gut* 2010;59:874-81.
15. Faraji EI, Frank BB. Multifocal atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:499-516.

16. Sobala GM, Crabtree JE, Dixon MF, et al. Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut* 1991;32:1415-8.
17. Malaty HM, Graham DY, Wattigney WA, et al. Natural history of *Helicobacter pylori* infection in childhood: 12-year follow-up cohort study in a biracial community. *Clin Infect Dis* 1999;28:279-82.
18. Perez-Perez GI, Sack RB, Reid R, et al. Transient and persistent *Helicobacter pylori* colonization in Native American children. *J Clin Microbiol* 2003;41:2401-7.
19. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology* 2008;134:1842-60.
20. Egan BJ, O'Morain CA. A historical perspective of *Helicobacter* gastroduodenitis and its complications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:335-46.
21. El-Zimaity HM. Gastric atrophy, diagnosing and staging. *World J Gastroenterol* 2006;12:5757-62.
22. Borody TJ, George LL, Brandl S, et al. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1154-7.
23. Li Z, Zou D, Ma X, et al. Epidemiology of peptic ulcer disease: endoscopic results of the systematic investigation of gastrointestinal disease in China. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2570-7.
24. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008;134:306-23.
25. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-81.
26. Lai LH, Sung JJ. *Helicobacter pylori* and benign upper digestive disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:261-79.
27. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996;110:1244-52.
28. Harris AW, Gummert PA, Misiewicz JJ, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer lowers basal and peak acid outputs to gastrin releasing peptide and pentagastrin. *Gut* 1996;38:663-7.
29. Majumdar DB, Atherton J. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcers. *Medicine* 2011;39:154-61.
30. Datta De D, Roychoudhury S. To be or not to be: The host genetic factor and beyond in *Helicobacter pylori* mediated gastro-duodenal diseases. *World J Gastroenterol* 2015;21:2883-95.

31. el-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, et al. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995;109:681-91.
32. Taguchi Y, Kaito M, Gabazza EC, et al. *Helicobacter pylori* inhibits the secretory activity of gastric parietal cells in patients with chronic gastritis. An ultrastructural study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:656-63.
33. Peek RM, Fiske C, Wilson KT. Role of innate immunity in *Helicobacter pylori*-induced gastric malignancy. *Physiol Rev* 2010;90:831-58.
34. Hogan DL, Rapier RC, Dreilinger A, et al. Duodenal bicarbonate secretion: eradication of *Helicobacter pylori* and duodenal structure and function in humans. *Gastroenterology* 1996;110:705-16.
35. Tongtawee T, Kaewpitoon S, Kaewpitoon N, et al. Characteristics and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Associated Gastritis: A Prospective Cross-Sectional Study in Northeast Thailand. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:9130602.
36. Konturek PC, Ernst H, Konturek SJ, et al. Mucosal expression and luminal release of epidermal and transforming growth factors in patients with duodenal ulcer before and after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1997;40:463-9.
37. Tsuji S, Tsujii M, Murata H, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer: underlying molecular and cellular mechanisms. *World J Gastroenterol* 2006;12:1671-80.
38. Perrone S, D'Elia GM, Annechini G, et al. Infectious Aetiology of Marginal Zone Lymphoma and Role of Anti-Infective Therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016;8:e2016006.
39. Weel JF, van der Hulst RW, Gerrits Y, et al. The interrelationship between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and *Helicobacter pylori*-related diseases. *J Infect Dis* 1996;173:1171-5.
40. Gillen D, el-Omar EM, Wirz AA, et al. The acid response to gastrin distinguishes duodenal ulcer patients from *Helicobacter pylori*-infected healthy subjects. *Gastroenterology* 1998;114:50-7.
41. Graham DY. *Helicobacter pylori* and perturbations in acid secretion: the end of the beginning. *Gastroenterology* 1996;110:1647-50.
42. Majumdar DB, Atherton J. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcers. *Medicine* 2007;35:204-9.
43. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-9.
44. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996;335:242-9.

45. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42:211-7.
46. Lu H, Hsu PI, Graham DY, et al. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2005;128:833-48.
47. Yamaoka Y. Roles of the plasticity regions of *Helicobacter pylori* in gastroduodenal pathogenesis. *J Med Microbiol* 2008;57:545-53.
48. Azuma T, Ito S, Sato F, et al. The role of the HLA-DQA1 gene in resistance to atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma induced by *Helicobacter pylori* infection. *Cancer* 1998;82:1013-8.
49. Humans IWGotEoCRt. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241.
50. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2373-9.
51. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012;13:2-9.
52. Figura N, Marano L, Moretti E, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma: Not all the strains and patients are alike. *World J Gastrointest Oncol* 2016;8:40-54.
53. Komuro A, Yashiro M, Iwata C, et al. Diffuse-type gastric carcinoma: progression, angiogenesis, and transforming growth factor beta signaling. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:592-604.
54. Peek RM, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002;2:28-37.
55. Peek RM, Crabtree JE. *Helicobacter* infection and gastric neoplasia. *J Pathol* 2006;208:233-48.
56. Ando T, Goto Y, Maeda O, et al. Causal role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:181-6.
57. Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest* 2004;113:321-33.
58. D'Elios MM, Montecucco C, de Bernard M. VacA and HP-NAP, Ying and Yang of *Helicobacter pylori*-associated gastric inflammation. *Clin Chim Acta* 2007;381:32-8.
59. Basso D, Zambon CF, Letley DP, et al. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2008;135:91-9.
60. Pich OQ, Merrell DS. The ferric uptake regulator of *Helicobacter pylori*: a critical player in the battle for iron and colonization of the stomach. *Future Microbiol* 2013;8:725-38.
61. Palframan SL, Kwok T, Gabriel K. Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol* 2012;2:92.

62. Jain P, Luo ZQ, Blanke SR. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin A (VacA) engages the mitochondrial fission machinery to induce host cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:16032-7.
63. Hayashi T, Senda M, Morohashi H, et al. Tertiary structure-function analysis reveals the pathogenic signaling potentiation mechanism of *Helicobacter pylori* oncogenic effector CagA. *Cell Host Microbe* 2012;12:20-33.
64. Ohnishi N, Yuasa H, Tanaka S, et al. Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:1003-8.
65. Murata-Kamiya N, Kurashima Y, Teishikata Y, et al. *Helicobacter pylori* CagA interacts with E-cadherin and deregulates the beta-catenin signal that promotes intestinal transdifferentiation in gastric epithelial cells. *Oncogene* 2007;26:4617-26.
66. Varro A, Noble PJ, Pritchard DM, et al. *Helicobacter pylori* induces plasminogen activator inhibitor 2 in gastric epithelial cells through nuclear factor-kappaB and RhoA: implications for invasion and apoptosis. *Cancer Res* 2004;64:1695-702.
67. Correa P, Miller MJ. *Helicobacter pylori* and gastric atrophy--cancer paradoxes. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1731-2.
68. Rieder G, Hofmann JA, Hatz RA, et al. Up-regulation of inducible nitric oxide synthase in *Helicobacter pylori*-associated gastritis may represent an increased risk factor to develop gastric carcinoma of the intestinal type. *Int J Med Microbiol* 2003;293:403-12.
69. Mannick EE, Bravo LE, Zarama G, et al. Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine, and apoptosis in *Helicobacter pylori* gastritis: effect of antibiotics and antioxidants. *Cancer Res* 1996;56:3238-43.
70. Handa O, Naito Y, Yoshikawa T. Redox biology and gastric carcinogenesis: the role of *Helicobacter pylori*. *Redox Rep* 2011;16:1-7.
71. Moss SF, Calam J, Agarwal B, et al. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996;38:498-501.
72. Chung IK, Hwang KY, Kim IH, et al. *Helicobacter pylori* and telomerase activity in intestinal metaplasia of the stomach. *Korean J Intern Med* 2002;17:227-33.
73. Fassan M, Saraggi D, Balsamo L, et al. Let-7c down-regulation in *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis. *Oncotarget* 2016;7:4915-24.
74. Smith MG, Hold GL, Tahara E, et al. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:2979-90.
75. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004;306:1568-71.

76. Rugge M, Capelle LG, Cappellesso R, et al. Precancerous lesions in the stomach: from biology to clinical patient management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:205-23.
77. Lima KS, Albuquerque W, Arantes VN, et al. *Helicobacter pylori* and t(11;18)(q21;q21) translocation in gastric malt lymphoma. *Arq Gastroenterol* 2014;51:84-9.
78. Raderer M, Kiesewetter B, Ferreri AJ. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *CA Cancer J Clin* 2016;66:152-71.
79. Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A, et al. *Helicobacter* and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002;50 Suppl 3:III19-24.
80. Wang HP, Zhu YL, Shao W. Role of *Helicobacter pylori* virulence factor cytotoxin-associated gene A in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol* 2013;19:8219-26.
81. Yuge R, Kitadai Y, Tanaka S, et al. Regression of Cecal MALT Lymphoma after Antibiotic Treatment in a Patient with *Helicobacter pylori* Infection. *Intern Med* 2016;55:135-9.
82. Fischbach W. Gastric MALT lymphoma - update on diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:1069-77.
83. Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, et al. t(11;18)(q21;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncol* 1997;8:979-85.
84. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:105-10.
85. Liu HY, Ruskone-Fourmestreaux A, De Jong D. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 2002;122:1286-94.
86. Ye H, Dogan A, Karran L, et al. BCL10 expression in normal and neoplastic lymphoid tissue. Nuclear localization in MALT lymphoma. *Am J Pathol* 2000;157:1147-54.
87. Du Qing. MALT lymphoma: recent advances in aetiology and molecular genetics. *J Clin Exp Hematopathol* 2007;47:31-42.
88. Du Qing. MALT lymphoma: many roads lead to nuclear factor-kB activation. *Histopathology* 2011;58:26-38.
89. Pereira MI, Medeiros JA. Role of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *World J Gastroenterol* 2014;20:684-98.
90. Isaacson PG, Du MQ. MALT lymphoma: from morphology to molecules. *Nat Rev Cancer* 2004;4:644-53.

91. D'Elíos MM, Amedei A, Del Prete G. *Helicobacter pylori* antigen-specific T-cell responses at gastric level in chronic gastritis, peptic ulcer, gastric cancer and low-grade mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Microbes Infect* 2003;5:723-30.
92. Caruso R, Pallone F, Monteleone G. Emerging role of IL-23/IL-17 axis in *H pylori*-associated pathology. *World J Gastroenterol* 2007;13:5547-51.
93. D'Elíos MM, Amedei A, Manghetti M, et al. Impaired T-cell regulation of B-cell growth in *Helicobacter pylori*-related gastric low-grade MALT lymphoma. *Gastroenterology* 1999;117:1105-12.
94. Laur AM, Floch P, Chambonnier L, et al. Regulatory T cells may participate in *Helicobacter pylori* persistence in gastric MALT lymphoma: lessons from an animal model. *Oncotarget* 2016;7:3394-402.
95. Iwaya Y, Kobayashi M, Momose M, et al. High levels of FOXP3(+) regulatory T cells in gastric MALT lymphoma predict responsiveness to *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2013;18:356-62.
96. Vassallo J, Godoy CE, Chagas CA, et al. Immunoexpression of CD95 in chronic gastritis and gastric mucosa-associated lymphomas. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:1397-401.
97. Mueller A, O'Rourke J, Chu P, et al. The role of antigenic drive and tumor-infiltrating accessory cells in the pathogenesis of *helicobacter*-induced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Pathol* 2005;167:797-812.
98. Isaacson PG. Update on MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:57-68.
99. Hafsi N, Volland P, Schwendy S, et al. Human dendritic cells respond to *Helicobacter pylori*, promoting NK cell and Th1-effector responses in vitro. *J Immunol* 2004;173:1249-57.
100. Yamasaki R, Yokota K, Okada H, et al. Immune response in *Helicobacter pylori*-induced low-grade gastric-mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *J Med Microbiol* 2004;53:21-9.
101. Fischbach W, Jung T, Goebeler-Kolve M, et al. Comparative analysis of the *Helicobacter pylori* status in patients with gastric MALT-type lymphoma and their respective spouses. *Z Gastroenterol* 2000;38:627-30.
102. Eck M, Schmausser B, Haas R, et al. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology* 1997;112:1482-6.
103. Schmausser B, Eck M, Greiner A, et al. Mucosal humoral immune response to CagA shows a high prevalence in patients with gastric MALT-type lymphoma. *Virchows Arch* 2000;436:115-8.

104. Ruskone-Fourmestraux A, Fischbach W, Aleman BM, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011;60:747-58.
105. de Jong D, van der Hulst RW, Pals G, et al. Gastric non-Hodgkin lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue are not associated with more aggressive *Helicobacter pylori* strains as identified by CagA. *Am J Clin Pathol* 1996;106:670-5.
106. Gasbarrini A, Franceschi F, Armuzzi A, et al. Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* gastric infection. *Gut* 1999;45 Suppl 1:I9-I12.
107. Kuo CH, Chen YH, Goh KL, et al. *Helicobacter pylori* and Systemic Disease. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:358494.
108. Bohr UR, Annibale B, Franceschi F, et al. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection -- other *Helicobacters*. *Helicobacter* 2007;12 Suppl 1:45-53.
109. Rabelo-Goncalves EM, Roesler BM, Zeitune JM. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection: Possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. *World J Hepatol* 2015;7:2968-79.
110. Suzuki H, Franceschi F, Nishizawa T, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2011;16 Suppl 1:65-9.
111. Ciacci C, Sabbatini F, Cavallaro R, et al. *Helicobacter pylori* impairs iron absorption in infected individuals. *Dig Liver Dis* 2004;36:455-60.
112. Valiyaveetil AN, Hamide A, Bobby Z, et al. Effect of anti-*Helicobacter pylori* therapy on outcome of iron-deficiency anemia: a randomized, controlled study. *Indian J Gastroenterol* 2005;24:155-7.
113. Hachianefioglu A, Edebali F, Celebi A, et al. Improvement of complete blood count in patients with iron deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection after the eradication of *Helicobacter pylori*. *Hepatogastroenterology* 2004;51:313-5.
114. Capurso G, Lahner E, Marcheggiano A, et al. Involvement of the corporal mucosa and related changes in gastric acid secretion characterize patients with iron deficiency anaemia associated with *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1753-61.
115. Cardenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, et al. Iron deficiency and *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2006;163:127-34.
116. Monzon H, Forne M, Esteve M, et al. *Helicobacter pylori* infection as a cause of iron deficiency anaemia of unknown origin. *World J Gastroenterol* 2013;19:4166-71.
117. Hershko C, Ronson A. Iron deficiency, *Helicobacter* infection and gastritis. *Acta Haematol* 2009;122:97-102.
118. Choe YH, Kwon YS, Jung MK, et al. *Helicobacter pylori*-associated iron-deficiency anemia in adolescent female athletes. *J Pediatr* 2001;139:100-4.

119. Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008;13:323-40.
120. Choe YH, Oh YJ, Lee NG, et al. Lactoferrin sequestration and its contribution to iron-deficiency anemia in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:980-5.
121. Qujeq D, Sadogh M, Savadkahi S. Association between *Helicobacter pylori* infection and serum iron profile. *Caspian J Intern Med* 2011;2:266-9.
122. Azab SF, Esh AM. Serum hepcidin levels in *Helicobacter pylori*-infected children with iron-deficiency anemia: a case-control study. *Ann Hematol* 2013;92:1477-83.
123. Furuta T, Baba S, Takashima M, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastric juice pH. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:357-63.
124. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009;113:1231-40.
125. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:237-46.
126. Jackson S, Beck PL, Pineo GF, et al. *Helicobacter pylori* eradication: novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. *Am J Hematol* 2005;78:142-50.
127. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, et al. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica* 2009;94:850-6.
128. George JN. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2009;94:759-62.
129. Yamanishi S, Iizumi T, Watanabe E, et al. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells of *Helicobacter pylori* urease. *Infect Immun* 2006;74:2484-256.
130. Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, et al. *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fcγ receptor balance toward inhibitory FcγRIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. *J Clin Invest* 2008;118:2939-49.
131. Kowalski M, Pawlik M, Konturek JW, et al. *Helicobacter pylori* infection in coronary artery disease. *J Physiol Pharmacol* 2006;57 Suppl 3:101-11.
132. Sharma V, Aggarwal A. *Helicobacter pylori*: Does it add to risk of coronary artery disease. *World J Cardiol* 2015;7:19-25.

133. Franceschi F, Niccoli G, Ferrante G, et al. CagA antigen of *Helicobacter pylori* and coronary instability: insight from a clinico-pathological study and a meta-analysis of 4241 cases. *Atherosclerosis* 2009;202:535-42.
134. Kucukazman M, Yeniova O, Dal K, et al. *Helicobacter pylori* and cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:3731-41.
135. Markle HV. Coronary artery disease associated with *Helicobacter pylori* infection is at least partially due to inadequate folate status. *Med Hypotheses* 1997;49:289-92.
136. Grebowska A, Rechcinski T, Bak-Romaniszyn L, et al. Potential role of LPS in the outcome of *Helicobacter pylori* related diseases. *Pol J Microbiol* 2006;55:25-30.
137. Jia EZ, Zhao FJ, Hao B, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with decreased serum levels of high density lipoprotein, but not with the severity of coronary atherosclerosis. *Lipids Health Dis* 2009;8:59.
138. Jin SW, Her SH, Lee JM, et al. The association between current *Helicobacter pylori* infection and coronary artery disease. *Korean J Intern Med* 2007;22:152-6.
139. Kanbay M, Gur G, Yucel M, et al. Does eradication of *Helicobacter pylori* infection help normalize serum lipid and CRP levels? *Dig Dis Sci* 2005;50:1228-31.
140. Gen R, Demir M, Ataseven H. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation. *South Med J* 2010;103:190-6.
141. Vafaeimanesh J, Hejazi SF, Damanpak V, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary artery disease: is *Helicobacter pylori* a risk factor? *ScientificWorldJournal* 2014;2014:516354.

9. AGRADECIMENTOS

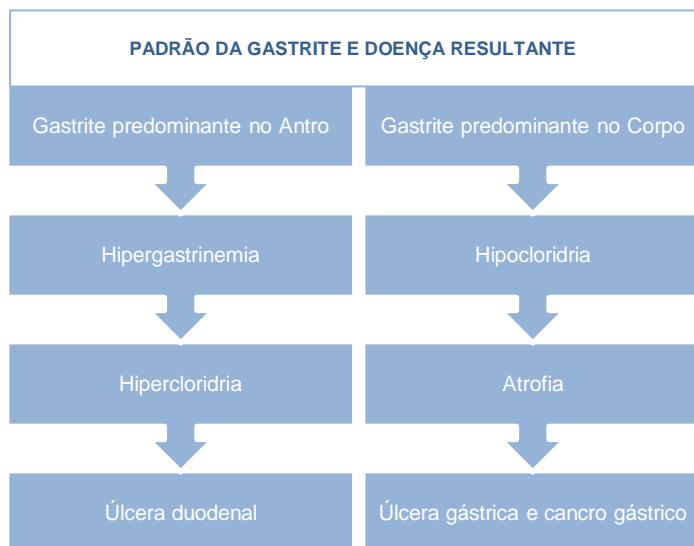
Ao meu orientador, Prof. Doutor F. Castro Poças, pela disponibilidade, orientação e pelo contributo na minha formação.

À minha co-orientadora, Dr.^a Daniela Ferreira, pela atenção e parceria ao longo dos meses.

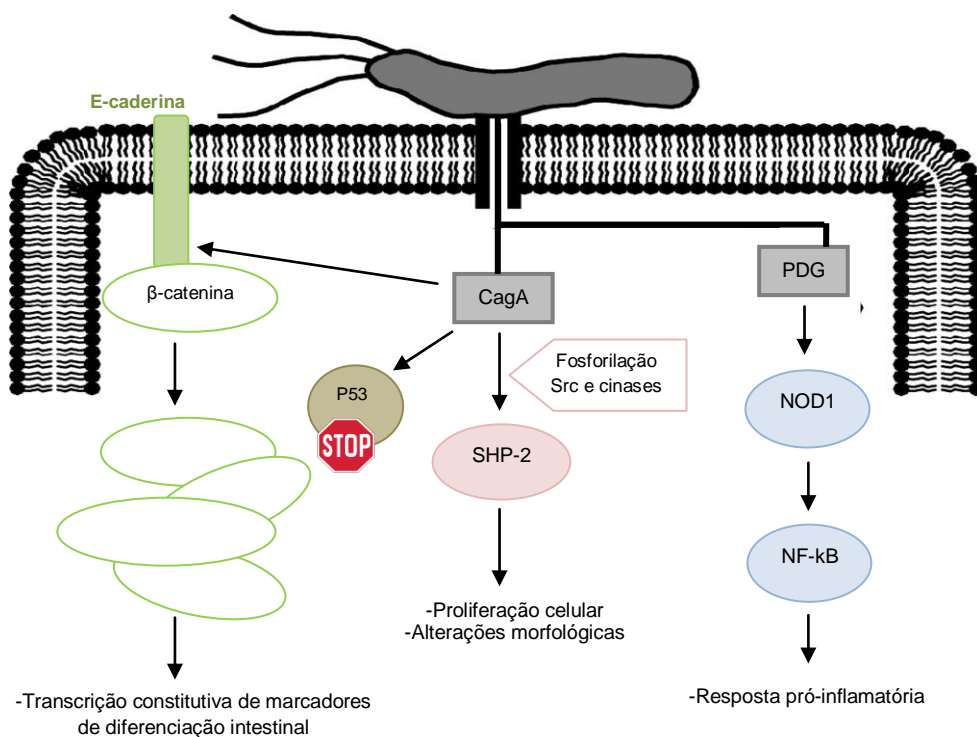
Aos meus pais e irmã, o meu profundo agradecimento pela paciência e apoio durante estes anos e em mais esta etapa, por todo o amor e valores de honestidade e dedicação que me inculcaram. Obrigada por todas as experiências que me permitiram e permitem viver! Espero um dia estar à altura de retribuir o tanto que representam para mim.

10. ANEXOS

Anexo 1 – Padrão da gastrite por HP e doença resultante



Anexo 2 – Principais vias de carcinogénese



NOD1 : proteína 1 de Domínio de Oligomerização de Nucleótidos; PDG: peptidoglicano;
SHP-2: fosfatase de tirosina citoplasmática; Src: família de tirosina cinases